

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N^o

661

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LACHAMPT Madeleine

Née le 10 Octobre 1906, au Montet (Allier)

ESSAIS DE DÉCARBOXYLATION

DE

DEUX ACIDES AMINÉS

PAR LE BACILLE TYPHIQUE

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LACHAMPT Madeleine

Née le 10 Octobre 1906, au Montet (Allier)

ESSAIS DE DÉCARBOXYLATION DE DEUX ACIDES AMINÉS PAR LE BACILLE TYPHIQUE

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938



I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	RJUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies mentales et des ma-	GOUGEROT.
ladies de l'encéphale.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO
Clinique des maladies infectieuses.....	GOSSET
Clinique chirurgicale.....	GREGOIRE
	JENCERMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	JEANNIN.
	BRINDEAU.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	RATHERY.
pédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SERGENT.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	BEZANÇON.
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	LAUBRY.
dulte	CROUZON.
Clinique cardiologique	HOVELACQUE
Assistance Médico-Sociale.....	MULON.
Professeurs sans chaire.....	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. MENÉGAUX
 Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Pharmacologie HAZARD.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.

MM.

Obstétrique LANTUÉJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE Guy.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiatrie LEVY-VALENSI.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOLLARET
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Anatomie pathologique.. OBERLING.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT-LUT/ILLE
 Médecine légale..... PIÉDELIEVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Chimie biologique..... SANNIÉ.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNÈQUE.
 Pathologie expérimentale TROISIER.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUENIOT.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Anatomie pathologique.. LEROUX.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCC.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
PASTEUR-VALLERY-		VELTER.	
RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale..		
ECALLE			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie.....	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA CHÈRE ET VÉNÉRÉE MÉMOIRE

DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE.

A MADemoisELLE MARIE LACHAMPT, MA TANTE

*Elle a remplacé les disparus
en nous prodiguant sans comp-
ter les inépuisables trésors de
son esprit et de son cœur. Ce
travail lui appartient tout en-
tier.*

A MON TUTEUR, MONSIEUR CHARLES LACHAMPT.

*En souvenir de l'affection qui
l'unissait à notre père; en re-
merciement de celle qu'il a bien
voulu reporter sur nous.*

A MES FRÈRES

A MES AMIS, A MES CAMARADES.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LÆPER.

Professeur honoraire de Thérapeutique à la Faculté de Médecine

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine.

Médecin des Hôpitaux.

Membre de l'Académie de Médecine.

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Il nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a fait le
très grand honneur d'en accep-
ter la présidence. Nous le prions
de bien vouloir considérer cette
modeste étude comme un hom-
mage à ses beaux travaux.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI PAILLARD.

Professeur de Pathologie Interne à l'Ecole de Médecine
de Clermont-Ferrand.

*Nous lui devons beaucoup.
Les mots sont impuissants à
lui dire notre gratitude pour la
bonté qu'il nous a témoignée
en maintes circonstances. Qu'il
veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre respectueuse
admiration et de notre indéfec-
tible attachement.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. QUIQUANDON

Professeur à l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand.
Médecin des Hôpitaux de Clermont-Ferrand.

*Il a été notre premier maître
dans les Hôpitaux. Son amitié
pour nous a toujours été bien-
veillante et agissante. Qu'il soit
assuré de notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CASTAIGNE

Directeur de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES.

A MONSIEUR HENRI BONNET

Chef des travaux pratiques de Bactériologie
à la Faculté de Médecine.

A MONSIEUR LELOIS

Assistant de Bactériologie à la Faculté de Médecine

*Qui nous ont initiée à la
science pastoriennne et nous l'ont
fait aimer.*

A MONSIEUR DE TRAVERSE

Chef de laboratoire de Clinique thérapeutique de la
Faculté de Médecine

*Il nous a accueillie avec
amitié dans son laboratoire et
nous a fait bénéficier en privi-
légée de son lumineux ensei-
gnement.*

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR.

A MONSIEUR DEMANCHE

Chef de Laboratoire de Sérologie de la rive gauche
à l'Hôpital Cochin.
Chef des Travaux pratiques à l'Ecole de Sérologie.

A MONSIEUR A. LESURE.

Chef de Laboratoire de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine..

*Il a bien, voulu nous initier
aux travaux qu'il poursuit avec
compétence depuis plusieurs an-
nées sur les amines biologiques.
Nous tenons à lui exprimer ici
notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DESGREZ.

Professeur honoraire de chimie médicale à la Faculté de Médecine.

Membre de l'Académie de Médecine.

Membre de l'Académie des Sciences.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE.

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine.

Médecin des Hôpitaux.

Membre de l'Académie de Médecine.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POLONOVSKI.

Professeur de Chimie médicale à la Faculté de Médecine.

INTRODUCTION

« Si les êtres microscopiques disparaissaient de notre globe, la surface de la terre serait encombrée de matière organique morte et de cadavres de tout genre. Sans eux, la vie deviendrait impossible, parce que l'œuvre de la mort serait incomplète ».

C'est en ces termes que PASTEUR mettait en lumière dès 1862 l'utilité des microbes dans les phénomènes de la fermentation et de putréfaction dans le monde extérieur en général. Quelques années plus tard, il pressentait, puis établissait de façon péremptoire, « la corrélation certaine entre la maladie et la présence d'organismes ».

Ce travail n'a pas pour objet de rechercher si un germe saprophyte utile ou inutile peut devenir pathogène pour un organisme donné.

Mais les récents progrès de la chimie ont montré que l'action d'un même germe saprophyte ou pathogène sur un même aliment (acide aminé) peut dégrader cet aliment en donnant naissance d'une part à des produits dépourvus de toute activité pharmacodynamique (produits terminaux de désamination),

d'autre part à des produits doués d'une puissante activité pharmacodynamique (produits terminaux de décarboxylation : amines). A petites doses, les amines peuvent exercer sur l'organisme une action bienfaisante ; à fortes doses ce sont de véritables poisons contre lesquels aucun mithridatisme n'est possible.

M. le Professeur LOEPER, frappé par l'importance de l'hypotension artérielle, l'étendue des processus congestifs, la persistance des hémorragies, la vasodilatation cervico-faciale, observées dans certains cas de typhoïde grave, eut l'idée d'incriminer la présence d'amines toxiques dans l'organisme de ces malades. Les travaux qu'il poursuit, depuis plusieurs années, en collaboration avec MM. A. LESURE, PARROD et A. THOMAS, lui ont permis de déccler dans le sang de typhiques, entérocolitiques, hépatiques, œdémateux, des doses d'histamine atteignant 1 à 5 mmgr. pour 1.000.

Il était donc intéressant de rechercher quel serait *in vitro* le comportement du B. typhique vis-à-vis de deux acides aminés essentiels : histidine et tyrosine, capables d'engendrer par décarboxylation deux amines d'action pharmacodynamique intense et opposée : histamine et tyramine.

Dans un premier chapitre, nous rappellerons les différents stades de la digestion des protéides aboutissant à la libération des acides aminés dans l'intestin.

Dans un deuxième chapitre, nous envisagerons les transformations possibles des acides aminés qui ont

échappé à l'absorption, plus particulièrement l'élaboration des amines toxiques.

Dans les chapitres III et IV nous évoquerons les travaux relatifs à la décarboxylation bactérienne des acides aminés et nous décrirons les phénomènes que nous avons observés nous-même *in vitro* sur des cultures de B typhique en milieux à base d'histidine et de tyrosine.

Le cinquième chapitre sera consacré à un bref exposé des techniques de dosage utilisées au cours de ce travail.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous ferons la critique de nos expériences et nous nous efforcèrons d'interpréter quelques résultats paradoxaux.

CHAPITRE PREMIER

DIGESTION DES PROTÉIDES

1° ACTION DES SUCS DIGESTIFS

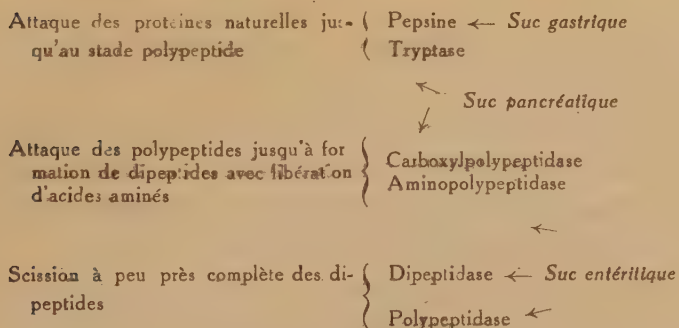
Digestion des albumines ingérées, construction des albumines spécifiques à partir des produits de dégradation des premières, tels sont les deux pôles de l'absorption des protéides.

Les substances albuminoïdes ou protéides qui constituent un des aliments essentiels de la ration alimentaire sont formées de polypeptides, c'est-à-dire d'une condensation d'acides aminés. La constitution des protéides diffère suivant la nature et l'assemblage de ces derniers qui confèrent à un aliment donné sa valeur. En effet, la valeur d'une albumine n'est pas fonction de sa spécificité et les avantages du cannibalisme sont heureusement moins réels que ne l'a prétendu Magnus LEVY. D'ailleurs, la barrière intestinale, lorsqu'elle est saine, s'oppose au passage des albumines naturelles, mais se laisse franchir par les pro-

duits dégradés avec d'autant plus de facilité que leur poids moléculaire est plus faible.

Le mécanisme de dislocation de la molécule protéique a été fixé par FISHER, il y a une trentaine d'années. Des travaux plus récents ont développé les vues de cet auteur.

La digestion protéique aboutissant à la libération des acides aminés dans les voies digestives s'effectue grâce au concours et même au chevauchement des pouvoirs enzymatiques des trois sucs gastrique, pancréatique et intestinal. On peut, avec TERROINE, la schématiser ainsi :



2° ACTIONS BACTERIENNES

Le procédé d'hydrolyse des protéides par les diastases cellulaires n'est pas le seul possible. Si KUHN a obtenu la tyrosine par l'action de la trypsine, BRACONNOT dès 1820 avait, avant lui, isolé le glyocolle par hydrolyse acide. En 1888, SCHUTZENBERGER isole l'alanine par hydrolyse alcaline. Notons toutefois que l'hydrolyse diastasique est le procédé qui donne le meilleur rendement.

Il y a aussi l'hydrolyse bactérienne.

Le comportement des microorganismes vis-à-vis des protéides et hydrates de carbone permet de distinguer :

- a) des germes capables de dégrader les protéides (phénomènes de putréfaction) ;
- b) des germes capables de dégrader les hydrates de carbone (phénomènes de fermentation) ;
- c) des germes capables de dégrader à la fois protéides et glucides.

Les germes de putréfaction se divisent eux-mêmes, selon leur puissance de destruction moléculaire, en germes protéidolytiques, peptidolytiques, acidaminolytiques.

TISSIER, étudiant l'action comparée des microbes de la putréfaction sur différentes albumines, a montré que si les anaérobies réalisent une attaque rapide, brutale, de la molécule qui est brisée en gros fragments, les aérobies, eux, réalisent une désintégration beaucoup plus lente mais plus complète.

A l'inverse des anaérobies, les aérobies se suffisent à eux-mêmes pour achever leur œuvre destructrice. Ainsi, les germes acidaminolytiques sont tous aérobies

La flore intestinale s'adapte aux aliments à dégrader. Son orientation sera, dans une certaine mesure, le reflet du milieu intestinal. Si cette flore est bien connue chez le nourrisson, grâce aux travaux de TISSIER, qui a fait ressortir le rôle éminent de *B. bifidus*, véritable pierre de touche de la bonne alimentation et de l'état de santé de l'enfant, il n'en est pas

de même chez l'adulte où cette flore est infiniment plus complexe.

Grossièrement l'examen microscopique des selles de l'adulte normal montre une répartition à peu près égale des germes Gram positif (« flore bleue » des anciens auteurs), plus spécialement protéolytiques et des germes Gram négatif (« flore rouge ») plus spécialement saccharolytiques. La réaction des selles physiologiques est neutre au tournesol ou légèrement alcaline.

Lorsque cet équilibre est rompu, l'une des flores prédomine nettement sur l'autre : on assiste à la production du syndrome de fermentations ou du syndrome de putréfactions. J. Ch. ROUX et GOIFFON ont groupé ces syndromes qui peuvent être intriqués d'ailleurs sous le terme général de « dysmicrobisme intestinal ». En raison de sa difficulté, l'investigation bactériologique n'est d'aucun secours pour étayer le diagnostic de ces états pathologiques. La chimie, elle, sera, en bien des cas, une meilleure auxiliaire du clinicien. Le dosage des acides organiques (produits terminaux des fermentations) et celui de l'ammoniaque (produit terminal des putréfactions) constituera le miroir de la flore ; il sera le meilleur témoin de l'harmonie microbienne. L'analyse de 100 grammes de selles normales révèle la présence de 15 cm³ d'acides organiques et de 2 à 3 cm³ d'ammoniaque : ces chiffres sont d'une constance remarquable.

Mais, les processus de putréfaction ne se traduisent pas uniquement par la mise en liberté de l'ammoniaque.

CHAPITRE II

METABOLISME DES ACIDES AMINES DANS L'ORGANISME

1° ANABOLISME

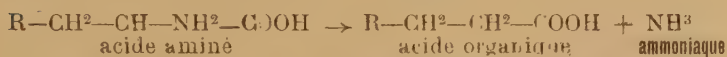
Ceux des acides aminés qui sont apportés au foie par le sang de la veine porte vont être entraînés vers trois destinées différentes :

- a) La bile en éliminera une partie ;
- b) D'autres seront détruits sous l'influence d'une diastase dénommée par KREBS et HENSEHEIT en 1932 : désaminooxydase, ce processus est à la base de l'uréogénèse ;
- c) Le foie enfin en mettra en réserve à la disposition de l'organisme. La destinée idéale des acides aminés est en effet l'édification des albumines spécifiques, peut-être la constitution des hormones.

2° CATABOLISME

Les acides aminés qui ont échappé à l'absorption peuvent subir dans le milieu intestinal deux sortes de transformations sous l'influence des bactéries :

A. *Désamination* : C'est l'arrachement de la fonction amine (NH^2) selon la réaction :



Il existe trois modes de désamination microbienne :

- a) Désamination réductrice
- b) Désamination hydrolytique,
- c) Désamination désaturante .

Les produits terminaux de la désamination sont une molécule d'acide gras et une molécule d'ammoniaque.

B. *Décarboxylation* : Par cette réaction, les acides aminés perdent leur fonction acide (groupement carboxyle COO) et passent à l'état d'amine suivant la formule :



Selon les acides aminés originels, les amines formées sont des bases plus ou moins toxiques. Elles se retrouvent chez tous les êtres vivants et présentent un intérêt physiologique capital.

C'est Armand GAUTIER qui, en 1873, révéla la présence d'alcaloïdes dans les produits de putréfaction; il signala que ces substances basiques étaient dûes à la destruction bactérienne des matières protéiques. Le fait, d'une importance primordiale, devait révolutionner la médecine légale. Avant cette date, en effet, la présence d'une substance alcaloïdique dans les organes de l'homme sain était considérée comme la preuve d'un empoisonnement volontaire ou criminel. SELMI donna à ces bases le nom de ptomaines

(πτωμα = corps mort). En 1881 Armand GAUTIER obtint quelques-uns de ces corps à l'état pur et établit les données de leur identification. Plus tard, BRIEGER perfectionnait les techniques d'Armand GAUTIER. Ces méthodes permirent par la suite de constater l'élimination par l'urine de certaines diamines (putrescine, cadavérine) dans des cas de cystinurie.

A côté de ces bases aux noms plus redoutables que leur toxicité résultant d'acides aminés aliphatiques, il en existe d'autres douées d'une puissante action pharmacodynamique résultant de la décarboxylation des acides aminés à noyau aromatique. Ce sont ces dernières que nous avons en vue dans ce travail. Nous étudierons la formation possible de deux amines d'action physiologique opposée : histamine et tyramine.

CHAPITRE III

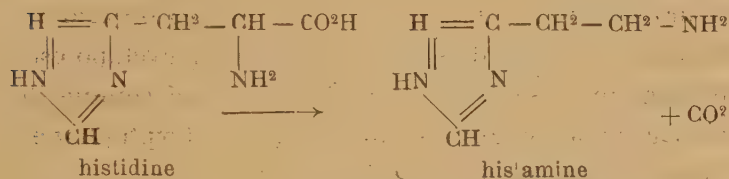
DECARBOXYLATION BACTERIENNE DE L'HISTIDINE

L'histidine se trouve dans la plupart des protéïdes. Les expériences classiques de HOPKINS et ACROLD ont établi son rôle dans la croissance du jeune animal et dans le maintien de l'adulte.

FONTES et THIVOLLE ont montré ce rôle dans l'hématopoïèse : l'histidine entre pour une large part dans la constitution de l'hémoglobine. La suppression de l'histidine de la ration alimentaire amène rapidement des symptômes graves d'anémie; la maladie de Biermer, dans laquelle le fonctionnement des diastases digestives est troublé (achlorhydrie avec pullulation microbienne intense) semble pouvoir s'expliquer en partie, par une subcarence chronique en histidine et en tryptophane. La thérapeutique de l'anémie pernicieuse par les injections de tryptophane et d'histidine permet d'assigner à ces acides aminés une valeur hématogène réelle.

OSBORNE a prouvé que cet acide aminé éminent est indispensable à la nutrition des animaux supérieurs qui, à l'inverse des inférieurs : protozoaires, végétaux, ne possèdent pas l'aptitude à la cyclopoïèse; ils sont incapables d'en faire la synthèse comme de tous ceux à noyau cyclique (tyrosine, tryptophane). Toutefois, pour être assimilée, l'histidine doit être douée de l'activité optique lévogyre ; elle a ceci de commun avec presque tous les acides aminés entrant dans la composition de la matière vivante. Ici, comme dans tous les phénomènes vitaux, la dyssymétrie moléculaire découverte par PASTEUR domine le métabolisme des acides aminés. Les infiniment petits eux-mêmes, par une sorte d'instinct, savent parfaitement reconnaître et choisir l'aliment qui leur convient et ils le font parfois avec plus de circonspection que les animaux supérieurs.

La décarboxylation de l'histidine se fait selon la réaction



L'*histamine* ou para-imidazol-éthylamine existe dans l'ergot de seigle dont elle représente un des principaux facteurs pharmacodynamiques et thérapeutiques.

En 1910, DALE et LAIDLAW ont fait l'étude expérimentale de cete substance et on montré sa grande toxicité pour Cobaye, Lapin et Chat. Ils ont fixé à 1/2 à 3/4 de milligramme la dose mortelle par kilog d'animal chez le cobaye et à un milligramme la dose mortelle par kilog d'animal chez le lapin. Les symptômes observés: vaso-constriction périphérique, vaso-dilatation générale, grosse dilatation pulmonaire et emphysème - véritable « inflation pulmonaire » de Bordet, - chute de la pression sanguine rappelaient les caractères et la violence du choc anaphylactique.

Albert BERTHELOT a étudié les effets de l'histamine sur un organisme plus voisin de l'homme : le singe, et a constaté, après injection, dans la saphène d'un singe de 1.200 grammes, de doses progressivement croissantes des symptômes constants. Seule, leur intensité variait parallèlement aux doses injectées : de 8 à 15 milligrammes, les symptômes cédaient en 45 à 60 minutes. Cet auteur a fixé à 65 milligrammes la

dose mortelle pour un Macaque de 1.250 grammes. Quelques minutes après l'injection, l'animal présentait : dyspnée intense, relâchement des sphincters, parésie du train postérieur, chute de la pression sanguine, distention pulmonaire. L'arrêt du cœur se faisait en diastole en vingt minutes.

Ainsi, l'histamine possède un pouvoir profondément hypotenseur s'opposant au pouvoir hypertenseur de l'adrénaline et de la tyramine. C'est un excitant du parasympathique.

La décarboxylation bactérienne de l'histidine a été réalisée en 1919 par ACKERMANN qui faisait agir un mélange de bactéries sur une solution alcaline d'histidine additionnée de sels nutritifs, peptone et sucre.

L'étude d'un germe unique parfaitement identifié, présentait un tout autre intérêt. Dans les cultures mixte, s'accomplissent, en effet des phénomènes chimiques extrêmement variés : du fait des interactions microbiennes, les résultats sont forcément inconstants et difficiles à interpréter.

En 1911, Albert BERTHELOT et Dominique BERTRAND isolaient des matières fécales d'un sujet atteint d'entérococolite, une bactérie produisant de l'histamine, à partir d'un milieu à l'histidine additionné de 2 à 50/00 d'une bonne peptone. Ils donnèrent à cette bactérie très voisine du *B. lactis aerogenes* et du pneumobacille de Friedlander le nom de *B. aminophilus intestinalis* et ils définissaient microbes acidaminolytiques « ceux pour lesquels les acides aminés constituent de véritables aliments d'élection, l'affinité de

ces microbes pour les acides aminés pouvant même être considérée comme un caractère distinctif ».

Dans une note présentée à l'Académie des Sciences, le 10 juin 1912, par M. ROUX, Albert BERTHELOT et Dominique BERTRAND disaient : « Il nous a paru vraisemblable que, parmi les très nombreuses espèces des flores intestinales, le bacille aminophile ne devait pas être le seul capable de produire la décarboxylation de l'acide imidazol-amino-propionique ».

En 1917, 1918, Albert BERTHELOT, poursuivant ses travaux — préoccupé par l'intensité des symptômes d'intoxication accompagnant la gangrène gazeuse consécutive aux plaies de guerre — mettait en évidence : la libération de l'histidine des protéiques du sang par *B. sporogenes* et *B. histolyticus* et la formation d'histamine par *B. aminophilus* additionné aux cultures sur sang de ces deux anaérobies protéolytiques.

Quelques mois plus tard, ZUNZ réussit à isoler une petite quantité d'histamine des tissus d'un membre amputé pour gangrène gazeuse.

En 1921, HANKE et KOESSLER étudiant l'action d'une trentaine de races de *B. coli* sur les amino-acides, ont obtenu la décarboxylation de l'histidine avec 6 souches de *B. coli* sur 29.

CULTURES DE *B. TYPHIQUE* SUR MILIEUX
ADDITIONNÉS D'HISTIDINE

Il nous a paru intéressant d'étudier l'action sur l'histidine d'un germe récemment sorti de l'organisme,

possédant des caractères biochimiques bien déterminés, un pouvoir pathogène bien défini et relativement constant. Pour ces raisons, nous nous sommes adressé à un bacille typhique récemment isolé par hémoculture d'un malade atteint de dothiéntérie.

Milieux de culture. Ensemencents.

Milieu 1 : c'est le milieu original utilisé par BERTHELOT pour l'isolement des bacilles acidaminolytiques.

Phosphate bipotassique pur et sec ...	1 gr. 50
Sulfate de magnésie cristallisé	0 gr. 75
Eau distillée Q. S. P	1.000 gr.

Ce milieu a été autoclavé pendant vingt minutes à 120°. Nous n'avons pas eu besoin de le neutraliser, son pH étant 7,1. Nous l'avons additionné de 0.5 pour mille de monochlorhydrate d'histidine levogyre. Nous avons réparti le milieu ainsi obtenu dans des tubes en verre neutre (Pyrex) à raison de 20 cm³ par tube (chaque tube contenait 0,01 d'histidine). Une deuxième stérilisation a été pratiquée à l'autoclave pendant 10 minutes à 100° seulement pour éviter l'hydrolyse.

Après avoir contrôlé la stérilité de nos milieux par un séjour de 24 heures à l'étuve, nous avons pratiqué leur ensemencement à raison de III gouttes d'une émulsion de bacille typhique obtenue à partir d'une culture jeune (24 heures sur gélose) ; la concentration de cette émulsion atteignant environ 5 milliards de germes par centimètre cube. Les tubes ainsi ense-

mencés ont été soigneusement capuchonnés et mis à l'étuve à 37° ainsi que des tubes témoins. Nous les y avons laissés 14 jours. Sur ce milieu minéral trop pauvre, le bacille d'Eberth ne se développa pas. La recherche chimique n'a pas permis de déceler la formation d'histamine.

Milieu 2 : identique au précédent dont il diffère seulement par l'addition de 20 grammes de glucose pour mille. Ce glucose apporte une source de carbone différente de celle fournie par l'acide aminé.

Même technique d'ensemencement, même durée de séjour à l'étuve. Les cultures obtenues ont été très pauvres. La recherche chimique n'a pas permis de déceler la formation d'histamine.

Milieu 3 :

Chlorure d'ammonium	1 gr.
Nitrate de potassium	2 gr. 5
Phosphate de potassium	2 gr.
Chlorure de sodium	2 gr.
Nitrate d'ammonium	0 gr. 5
Sulfate de sodium	0 gr. 1
Bicarbonate de sodium	2 gr.
Glucose	20 gr.
Eeau Q. S. P.	1.000 gr.

Dans ce milieu le glucose apporte du carbone et les différents sels apportent de l'azote.

Ce milieu a été stérilisé à l'autoclave comme le précédent, neutralisé et ajusté au pH 7,2. Il a été de même

additionné de 0 gr. 5 pour mille de monochlorhydrate d'histidine levogyre et réparti en tubes de 20 cm³ en verre neutre qui ont subi une deuxième stérilisation à l'autoclave à 100°.

Même technique d'ensemencement que pour les milieux 1 et 2. Capuchonnage des tubes. Mise à l'étuve à 37°.

Sur ce milieu minéral le bacille typhique a donné des cultures peu exubérantes dont nous avons prolongé le séjour à l'étuve pendant trois mois.

La recherche des imidazols en a révélé seulement des traces.

De tels milieux étaient encore trop différents des milieux naturels. Pour cette raison nous avons préparé des milieux plus riches additionnés de substance organique.

Milieu 4 : c'est le milieu 3 additionné de 2 cm³ de sang humain défibriné pour 20 cm³ de milieu.

Même technique d'ensemencement que les précédents. Mise à l'étuve à 37° des tubes de culture. avec tubes témoins capuchonnés non ensemencés. Séjour à l'étuve 3 mois. Les cultures obtenues ont été très abondantes. Le dosage des imidazols, exprimé en histamine a donné 11 mmgs 8 par litre de culture. L'acidité engendrée avait abaissé notablement le pH de milieu puisqu'il n'était plus que 5,5.

Le même dosage effectué sur des tubes témoins non ensemencés indiquait 3 mmgs 5 par litre d'imidazols exprimés en histamine. Ce dernier chiffre repré-

sente la quantité d'imidazols apportés par le sang qui en contient toujours plus ou moins, comme l'a montré M. LOEPER.

La différence $11 \text{ mmgs } 8 - 3 \text{ mmgs } 5 = 8 \text{ mmgs } 3$ indique donc la quantité d'imidazols attribuable à la seule transformation de l'histidine par le bacille typhique.

Milieu 5 : nous l'avons préparé avec une macération de foie de veau finement haché à raison de 500 grammes de foie pour 1.000 cc. d'eau physiologique (9 grammes de Na Cl pour 1.000 cc. d'eau distillée).

Le filtrat de cette macération a été stérilisé à l'autoclave pendant 30 minutes à 120° . Après une deuxième filtration, le milieu obtenu a été neutralisé et ajusté au pH 7,2. Comme les précédents, il a été additionné de 0 gr. 5 0/000 de monochlorhydrate d'histidine levogyre et distribué dans des tubes en verre neutre (à raison de 20 cc. de liquide par tube), qui ont subi une deuxième stérilisation de 10 minutes à 100° .

Sur ce milieu organique très riche, nous avons naturellement obtenu des cultures exubérantes. Les résultats avouons-le, ont été un peu paradoxaux. nous en reparlerons.

Le dosage effectué après 3 mois sur les tubes témoins (non ensemencés) a donné, en effet, 19 mmgr. 2 d'imidazols exprimés en histamine par litre ; celui effectué sur les tubes de cultures indiquait seulement 18 mmgr. 8 d'imidazols par litre.

CHAPITRE IV

DÉCARBOXYLATION BACTERIENNE DE LA TYROSINE

La *tyrosine* de même que l'histidine existe dans la plupart des matières protéiques ; souvent même en plus grandes proportions ; indispensable théoriquement, elle ne l'est pas pratiquement par suite de la possibilité qu'a l'organisme de fabriquer ce mono-peptide à l'aide de la phénylalanine.

C'est de la tyrosine que paraissent dériver les hormones les plus actives et dont la constitution est connue avec certitude puisque leur synthèse a été réalisée. La composition de la thyroxine a été définitivement établie par BARGER et HARRINGTON. Ces auteurs imaginent que ce produit est formé par l'association de deux molécules de 3-5 diiodotyrosine avec perte d'une chaîne latérale. C'est là une possibilité d'autant plus vraisemblable que la 3-5 diiodotyrosine est connue dans le règne animal et qu'elle a été extraite de divers invertébrés marins ; du corail, des éponges,

Au point de vue pharmacodynamique, la tyramine est douée de propriétés sympathicomimétiques. C'est-à-dire qu'elle possède la faculté de provoquer chez les mammifères des réactions identiques à celles produites par l'excitation du sympathique ou l'administration d'adrénaline.

Après ingestion de 0 gr. 01 de tyramine, DALE et DIXON ont observé sur eux-mêmes les phénomènes suivants : « élévation de la tension artérielle, pesanteur céphalique, rougeur de la face, respiration plus profonde, accentuation des battements cardiaques, exagération du besoin d'uriner », mais ni mydriase, ni glycosurie. Ils ont établi en outre, que la valeur hypertensive de la tyramine est environ vingt fois moindre que celle de l'adrénaline.

D'autre part, — et cette propriété la rapproche des extraits de thyroïde — la tyramine accélère le métabolisme.

ABELOUS et ses élèves HALLE, EWINS et LAIDLAW, plus récemment SCHULER et WIEDMANN prétendent que la substance-mère de l'adrénaline est la tyramine : en ce cas, la tyramine se formerait dans les capsules surrénales par décarboxylation de la tyrosine ; une série de réactions réunirait la deuxième fonction phénolique et l'alcool méthylique. Les diverses phases de ce processus sont inconnues.

En 1912, A. BERTHELOT et BERTRAND mettaient en évidence la décarboxylation de la tyrosine et du tryptophane par B. aminophilus. Ce germe possédait vis-à-vis des différents acides aminés une activité diastatique vraiment spécifique.

HANKE et KOESSLER (1924) ont montré que certaines souches de *B. coli* : « *B. coli comunior* » étaient capables de transformer la tyrosine en tyramine. Ces germes ne transformaient pas l'histidine en histamine. Une telle action biochimique représentait un caractère différentiel.

En étudiant le comportement du *B. typhique* vis-à-vis de l'histidine, il était séduisant d'étudier comparativement ce comportement vis-à-vis de la tyrosine, puisque la décarboxylation de ces deux acides aminés donne naissance à des produits d'action pharmacodynamique intense et opposée. A cet effet, nous avons préparé les milieux suivants que nous avons ensemencés avec le même *B. typhique* récemment isolé.

CULTURES DE *B. TYPHIQUE* SUR MILIEUX ADDITIONNÉS DE TYROSINE.

La composition des milieux de culture utilisés est identique à celle des milieux mentionnés dans le précédent chapitre; seul, l'acide aminé diffère; la tyrosine levogyre a remplacé le monochlorhydrate d'histidine levogyre.

Les techniques d'ensemencement ont été les mêmes, les durées de séjour à l'étuve également. Toutes les expériences ont été menées parallèlement.

Milieu 1 de Berthelot utilisé pour l'isolement des bactéries acidaminolytiques. De même que dans la

première série la recherche effectuée après 15 jours de séjour à l'étuve à 37° n'a pas permis de déceler de tyramine dans les tubes de culture.

Milieu 2. — Sur ce milieu apportant en plus du précédent une source de carbone (20 gr. de glucose par litre) obtention de cultures très pauvres. La recherche n'a permis de déceler de tyramine.

Milieu 3. — Sur ce milieu minéral plus riche apportant du carbone par le glucose, de l'azote par différents sels d'ammonium et par les nitrates, le bacille typhique a engendré des cultures plus abondantes. La recherche chimique effectuée après trois mois de séjour à l'étuve à 37° a révélé des traces de tyramine. Le pH du milieu s'était abaissé de 7,2 à 6,6.

Milieu 4. — Identique au milieu 4 de la série histidine (milieu minéral 3 + sang). Ce milieu a permis des cultures exubérantes que nous avons laissées encore trois mois à l'étuve. Le dosage effectué alors a montré la production de 14 mmg., 7 de tyramine pour 1000 cc de milieu contenant originellement 0 gr. 5 de tyrosine. Les témoins ont indiqué dans les mêmes conditions 8 mmgr., 3. Mais le sang introduit dans ce milieu avait apporté des acides et des bases aminés. 6 mmgr., 4 de tyramine devaient être attribués à l'action du bacille typhique sur l'histidine.

Notons encore un abaissement notable du pH à 5,8

Milieu 5. — (à base de foie).

Comme le milieu 5 de la série histidine, ce milieu nous a donné des résultats paradoxaux aux difficiles à interpréter.

Le développement des cultures a été rapide, extrêmement abondant.

Le dosage de la tyramine effectué après 3 mois de séjour à l'étuve a indiqué la présence de :

20 mmgr. 8 pour 1000 cc de milieu dans les tubes de culture; 23 mmgr. 5 pour 1000 cc de milieu dans les tubes témoins.

Soulignons que le milieu de culture originel contenait outre les 500 mmgr. de tyrosine levogyre par litre, introduits par nous de la tyrosine et des bases aminées apportées par le foie qui en renferme des quantités appréciables.

CHAPITRE V.

METHODE DE DOSAGES

Les techniques que nous avons suivies sont celles de Hanke et Kœssler, modifiées et avantageusement mises au point par MM. A. LESTRE et A. THOMAS. Nous tenons à remercier ici tout particulièrement ces derniers du précieux concours qu'ils nous ont prêté pour l'exécution de ces dosages délicats.

Le principe de la méthode repose sur la combinaison des bases aminées avec l'acide phosphotungstique.

Voici très brièvement résumées les opérations successives :

Les liquides à essayer sont traités par un mélange d'alcool isopropylique — acétone (qui précipite les albumines) contenant en dissolution de l'acide phosphotungstique. On obtient ainsi des phosphotungstates d'amines (histamine, tyramine). L'addition de soude alcoolique libère les bases aminées de ces sels.

Après distillation des solvants, le résidu est traité par l'éther éthylique qui extrait la tyramine, puis par un mélange chloroforme-acétone à chaud qui extrait l'histamine.

Le titrage de la tyramine est effectué par la réaction de Folin. En milieu alcalin, le tyramine donne avec le réactif phosphomolybdotungstique une belle coloration bleue, stable. L'évaluation quantitative se fait colorimétriquement par comparaison avec une solution étalon de tyramine.

Le titrage de l'histamine est basé sur la réaction de Pauly : copulation de l'histamine avec un sel de diazonium. En milieu alcalin, le composé diazoïque formé développe une coloration rouge tirant sur l'orangé, assez instable. L'évaluation quantitative colorimétrique doit donc être pratiquée très rapidement, comparativement à une solution étalon de chlorhydrate d'histamine.

On a reproché à la méthode son imperfection. Mais cette critique ne s'adresse-t-elle pas à tous les procédés de dosage colorimétrique dans lesquels on ne prétend jamais doser un corps unique mais un groupe de corps possédant un même noyau qui confère à ces corps des propriétés identiques. Et puis quelle est la méthode utilisée en biologie qui est exacte cent pour cent ?

CHAPITRE VI

CRITIQUES DE NOS EXPERIENCES DEDUCTIONS — HYPOTHESES

Le bacille typhique n'a pas la réputation d'attaquer facilement les matières albuminoïdes : c'est un paresseux; il aime bien le travail tout fait et dédaigne ces grosses molécules, préférant quelquefois la mort à la lutte. Et puis, pour se battre, même contre de petites molécules, il faut une certaine force, une certaine vitalité. D'où la nécessité d'avoir des cultures exubérantes. Dans les premiers milieux minéraux que nous avons préparés, milieux trop artificiels, il ne s'est pas développé. Il a donné quelques bâtards dans les milieux 2, lui apportant cependant une source de carbone différente de celle de l'acide aminé introduit dans ces milieux. Ces bacilles dégénérés n'ont pas été assez forts pour disloquer la molécule d'acide aminé.

Le milieu minéral 3, apportant en outre par les sels d'ammonium et le nitrate une source d'azote im-

portante différente de celle de l'acide aminé, a permis un développement un peu plus abondant des germes qui ont produit des traces de bases aminées. C'était peu de choses évidemment, mais ce premier résultat positif devait nous encourager à poursuivre nos expériences et à enrichir encore nos milieux de culture en nous efforçant de nous rapprocher le plus possible des conditions naturelles. C'est pourquoi nous avons additionné le précédent milieu de sang humain. Ce milieu nous a donné une production d'amines appréciable.

Notre satisfaction aurait été plus grande, — nous pouvons bien l'avouer, — si nous avions obtenu uniquement la décarboxylation de l'histidine. La mise en liberté de l'histamine qui représente peut-être, à côté des facteurs cellulaire et humoral, l'un des facteurs chimiques du choc anaphylactique ne peut-elle jouer un rôle dans la production de quelques symptômes observés chez les typhiques. Sa décharge dans l'organisme de ces malades ne pourrait-elle expliquer en partie la vasodilatation brutale, les hémorragies et l'hypotension.

Mais, d'autre part, nous avons vu que le bacille typhique est capable de décarboxyler la tyrosine en donnant naissance à la tyramine qui, à l'inverse de la précédente est hypertensive. Ce pouvoir hypertenseur, il est vrai, n'a rien de commun avec celui de l'adrénaline qui est vingt fois plus élevé. L'action de l'histamine peut l'emporter de beaucoup sur celle de la tyramine.

Pourquoi avons-nous prolongé aussi longtemps le séjour à l'étuve de nos cultures ? Pour plusieurs raisons.

Pour étudier l'action d'un germe sur un aliment, il est nécessaire d'avoir des cultures exubérantes, douées d'une forte vitalité. Les germes finissent par s'adapter à un milieu.

D'autre part, les phénomènes de lyse microbienne sont accélérés par le séjour prolongé des cultures à l'étuve. Ces phénomènes se renouvellent incessamment *in vivo*, aidés ou non par les opsonines.

Les substances qui peuvent être libérées par les processus de lyse ne sont pas négligeables.

Ce séjour prolongé à l'étuve, nécessaire pour obtenir des cultures importantes et une adaptation des germes aux milieux, n'a-t-il pas conditionné aussi quelques résultats opposés à ceux que nous attendions ?

Le dosage des bases aminées sur les milieux à base de foie nous a un peu déçu : en effet, les chiffres fournis par les cultures ont été inférieurs à ceux fournis par les témoins. Mais, le foie, réserve d'acides aminés, contient aussi des bases aminées. N'est-il pas possible alors d'interpréter les résultats observés comme une dégradation moléculaire plus complète aboutis-

sant à la rupture des noyaux essentiels qui ne peuvent plus être retrouvés par nos techniques de dosages, ou au contraire par un phénomène inverse : une reconstitution des acides aminés à partir des bases. Ces êtres capables de détruire dans certaines conditions ne sont-ils pas aussi capables de construire, de reconstituer les molécules destinées à l'édification de leurs propres albumines. Il est très possible, en effet, que si — à l'inverse des autres milieux — nous avons recherché les amines biologiques en milieux de cultures à base de foie, dans un laps de temps plus court, nous ayons obtenu des résultats contraires, donc plus conformes à ceux que nous souhaitions.

MM. Lœper, A. Lesure et A. Thomas, cultivant *B. pyocyanique*, *B. coli*, *B. typhique*, *B. putrificus*, sur des milieux albumineux à base de blanc d'œuf, n'avaient-ils pas remarqué dès 1935 que la production des imidazols suit une courbe ascendante pendant les premières semaines, s'arrête à un palier, puis redescend.

Le temps ne nous a malheureusement pas permis de reprendre nos dernières expériences. De ce fait, et pour bien d'autres raisons, ce travail est très incomplet.

Il aurait été instructif aussi de fait varier le pH des milieux de culture, d'introduire dans les mêmes milieux les deux acides aminés à la fois pour voir lequel prenait le pas sur l'autre, etc..

Sans doute, il serait absurde de vouloir conclure de l'expérimentation brutale réalisée *in vitro* à l'iden-

tité des réactions qui se produisent in vivo. Ces dernières sont autrement complexes. Mais, cette remarque ne s'applique-t-elle pas à tous les phénomènes vitaux ? Dans le prodigieux laboratoire que constitue l'organisme vivant, il y a, dans les conditions physiologiques idéales, des phénomènes d'équilibre, de compensation entre deux ou plusieurs substances chimiques d'action pharmacodynamique opposée. Le mécanisme régulateur de cette harmonie nous échape. Dans la maladie, le mécanisme perturbateur qui déclanche l'antagonisme de ces substances est encore plus mystérieux.

CONCLUSIONS

I. — La décarboxylation des acides aminés produit des amines plus ou moins toxiques.

II. — La décarboxylation de l'histidine engendre de l'histamine.

III. — Des microorganismes variés : *B. aminophilus*, quelques races de *B. coli communis*, *B. actis aerogenes*, *B. pneumoniæ* Friedlander réalisent cette décarboxylation.

IV. — Le bacille typhique est capable de la produire dans un milieu de culture lui apportant une source de carbone et d'azote utilisable différente de l'histidine.

V. — La décarboxylation de la tyrosine engendre de la tyramine.

VI. — Les microorganismes qui réalisent la décarboxylation de la tyrosine sont *B. aminophilus*, *Pro-*

teus vulgaris, B. lactis aerogenes, Bacillus coli communior.

VIII. — Le bacille typhique décarboxyle la tyrosine lorsqu'il dispose pour sa nutrition d'une autre source de carbone et d'azote que cet acide aminé.

Vu : *Le Doyen*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président*
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS, SOULIÉ et TOUJAN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1905, t. LVIII, p. 574.
- ACKERMANN. — *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LXV, 1910, p. 504.
- BARGER et DALE. — *J. of Phys.* 1910, t. XLI, p. 19.
- A. BERTHELOT. — *C. R. Acad. des Sciences*, 1911, p. 306, 22 janvier 1917; 28 janvier 1918; n° 166; 27 janvier 1919, n° 168.
- *Annales I. P.* 1914, n° 2, 9, 10, 11 et 12, t. XXVIII.
- A. BERTHELOT et D. BERTRAND. — *C. R. Acad. Sc.*, 24 juillet 1911, n° 153; 10 juin 1912, p. 1643; 24 juin 1912, p. 1896; 29 juillet 1912, n° 155; 31 mars 1913, p. 1028.
- CRISTOL. — *Chimie biologique médicale* (Masson 1935).
- DALE. — *Journal of Phys.* 1933, t. LXXX, p. 10.
- A. DESGREZ. — *Chimie médicale* (Bailliére 1921).
- P. DUVAL, J. CH. ROUX et P. GOIFFON. — *Presse méd.* 14 nov. 1934; 8 janvier 1936.
- FIESSINGER N. — *Presse méd.*, 14 novembre 1934.
- *Le sang*, 1937, n° 3, p. 319.

- R. GOIFFON et SPAEY. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, t. 16, p. 1675, décembre 1934.
- *C. R. Soc. Biol.*, t. 115, p. 711, 1934.
- GUGGENHEIM. — *Biogènes Amine*. Trad. franc. « Les amines biologiques ». par A. BERTHELOT, PRÉVOT et KARL, 1934.
- HANKE et KOESSLER. — *Journ. of biol. Chem.*, t. L, 1921, p. 131; t. LXXX, 1928, p. 499.
- P. LELU. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, t. 17, p. 637, mai 1935; t. 18, p. 1636, novembre 1936.
- A. LESURE et A. THOMAS. — *Bull. Doct. en Pharm.*, sept.-oct.-nov. 1936, n° 5 et 6.
- M. LOEPER. — Leçon inaugurale, 14 novembre 1935. *Progrès méd.* 11 déc. 1935; *Presse méd.* 31 oct. 1936; *Les Hépatites* (1 vol., Masson) 1937.
- M. LOEPER, E. BIOY, M. PERRAULT et A. VARAY. — *Presse méd.*, 1^{er} mai 1935. *Œdèmes et imidazol.*
- M. LOEPER, Mme BROUET et A. LESURE. — La tyraminémie des hépatiques. *Progrès méd.*, mai 1937, n° 21.)
- M. LOEPER, A. LEMAIRE, MAHOUEAU et LESURE. — Hypotension des typhiques et imidazols. *Bull. soc. Méd. Hôp.*, 2 février 1934.
- M. LOEPER et A. LESURE. — Le taux de certaines phénylaminés évoluées et tyramine dans le sérum des hypertendus. *C. R. Soc. Biol.*, mai 1936. L'index tyramine dans les hépatites. *Communic. Soc. méd. des Hôp.*, 19 mars 1937.
- M. LOEPER, A. LESURE, DUCHON et THOMAS. — Courbe de production d'imidazols voisins de l'histamine dans

- quelques cultures microbiennes. *C. R. Soc. Biol.*, avril 1936, p. 1591.
- M. LÆPER, A. LESURE et A. THOMAS. — Contribution à l'étude du dosage des imidazols dans les urines, les serums et les selles. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, novembre 1934, p. 1385.
- M. LÆPER, PERRAULT et LESURE. — Rétention des imidazols chez les cardio-rénaux. *C. R. Soc. Biol.*, octobre 1934.
- Syndromes histaminiques d'origine intestinale. *Bull. Acad. Méd.*, novembre 1934, p. 624.
- M. LÆPER, F. SIQUIER, A. LEMAIRE et A. VARAY. — Les œdèmes des hépatiques. *Paris médical*, janv. 1936; *Congrès international de l'Insuffisance hépatique*, 16 septembre 1937.
- M. POLONOVSKI. — *C. R. Soc. biol.*, mai 1935, mars 1936; — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 20 avril 1937.
- POZZI. — Tyrosine et dérivés naturels. Thèse Pharmacie, Lyon, 1934.
- SCHIVART et RIEGERT. — *C. R. Soc. biol.*, nove. 1936, déc. 1936.
- TERROINE. — Le métabolisme de l'azote, 1 vol. Les Presses Universitaires de France, 1933.
- F. FRAETTA MOSCA. — *Gazetto clinica Italiana*, 1910, anno XL, Porte I.
- UGAT, PARROT et PACOULÉ. — *C. R. Soc. Biol.*, avril 1937.

